Obesitas und Diabetes mellitus bei *Acomys cahirinus*

INAUGURALDISSERTATION

zur

ERLANGUNG DER WÜRDE EINES DOKTORS DER PHILOSOPHIE

vorgelegt der

PHILOSOPHISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT BASEL

von

Fridolin HEFTI

aus Luchsingen [GL]

GENÈVE

IMPRIMERIE KUNDIG

1971

Obesitas und Diabetes mellitus bei *Acomys cahirinus*

INAUGURALDISSERTATION

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie

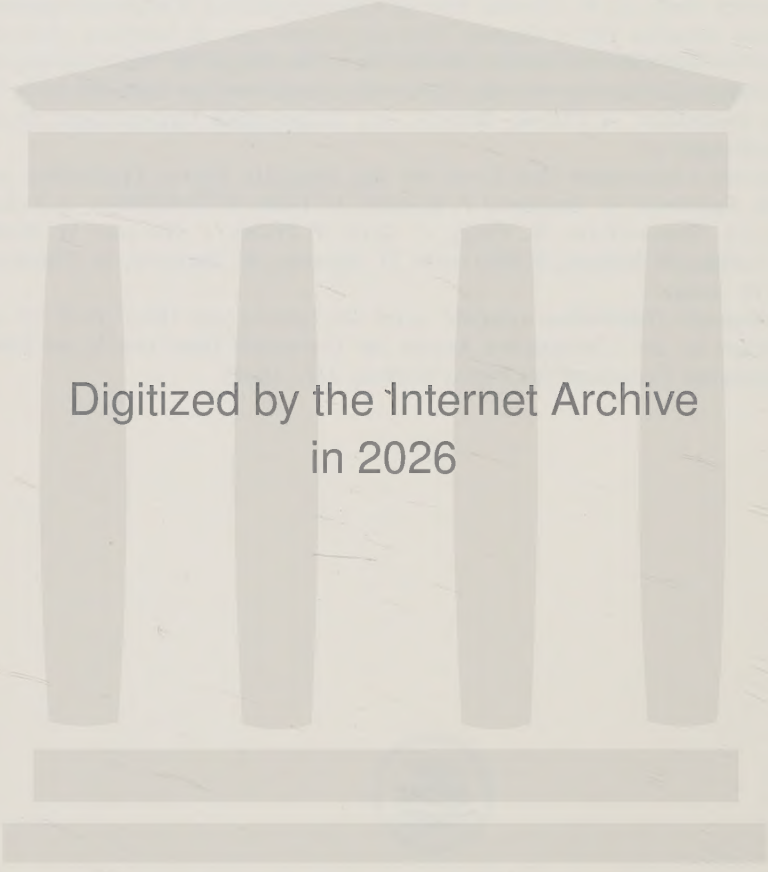
vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

Fridolin HEFTI
aus Luchsingen [GL]

GENÈVE
Imprimerie Kundig
1971


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546026_0077

Obesitas und Diabetes mellitus bei *Acomys cahirinus*

von

Fridolin HEFTI
aus Luchsingen

Mit 6 Abbildungen und 7 Tabellen

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung 870

2. Material und Methoden 817
2.1. Tiere 871
2.2. Analytische Methoden 873
2.2.1. Glucosebestimmungen 873
2.2.1.1. qualitativ 873
2.2.1.2. quantitativ, manuell 873
2.2.1.3. quantitativ, automatisch 873
2.2.2. Ketokörperbestimmung, qualitativ 873
2.2.3. Rest-Stickstoffbestimmung 873
2.2.4. Amoniak-Bestimmung 874
2.3. Energieumsatz 874
2.4. Statistik 874

3. Experimenteller Teil 875
3.1. Einfluss verschiedener Diäten auf die Entwicklung von Körpergewicht und Stoffwechsel adulter Stachelmäuse (Vorversuch) 875
3.1.1. Ernährung mit Standardfutter ohne Trinkwasser 876
3.1.2. Ernährung mit verschiedenen Diäten und Trinkwasser 876
3.2. Einfluss der Diät auf die Entwicklung von Körpergewicht und Stoffwechsel wachsender Tiere 877
3.2.1. Untersuchungen an Stachelmäusen 877
3.2.2. Untersuchungen an weissen Laboratoriumsmäusen 879

3.3. Einfluss von Sonnenblumenöl auf Körpergewicht und Stoffwechsel bei adulten Stachelmäusen 880
3.4. Diskussion 882
3.5. Einfluss der Soffwechsellage auf den Blutzuckergehalt adulter Stachelmäuse 884
3.6. Einfluss der Stoffwechsellage auf die Stickstoffausscheidung im Harn adulter Stachelmäuse 885
3.7. Diskussion 886
3.8. Einfluss der Stoffwechsellage auf Gesamtenergieaufnahme, Futterwahl und Wasserverbrauch adulter Stachelmäuse 888
3.8.1. Gesamtenergieaufnahme 889
3.8.2. Futterwahl 889
3.8.3. Wasserverbrauch 889
3.9. Einfluss der Stoffwechsellage auf den Energieverbrauch adulter Stachelmäuse 889
3.9.1. Bestimmung der Neutraltemperatur 889
3.9.2. Ruheumsatz bei satten Stachelmäusen 889
3.9.3. Ruheumsatz bei nüchternen Stachelmäusen 891
3.10. Diskussion 892

4. Abschliessende Diskussion 895

Zusammenfassung 896

Literaturverzeichnis 899

1. EINLEITUNG

1965 publizierte Gonet (Institut de Biochimie, Genève) Beobachtungen über Fettleibigkeit und Diabetes mellitus bei der Stachelmaus *(Acomys cahirinus dimidiatus)*. Die von diesem Genfer Institut gehaltene Kolonie ist ein Ableger einer seit 1959 in den pharmakologischen Laboratorien der Firma Sandoz AG gehaltenen Zucht. Die Stachelmäuse der Basler Mutterkolonie wurden 1959 als Wildfänge aus der Umgebung von Jerusalem (Israel) nach Basel gebracht, wo sie mit einem Mischfutter und Karotten ohne Trinkwasser gehalten wurden. Bei dieser Tierhaltung konnten keinerlei Anzeichen von Fettleibigkeit oder Diabetes mellitus festgestellt werden. Die bis 1968 andauernd gute Vermehrungsrate der Basler Kolonie spricht ebenfalls für einen guten Gesundheitszustand der Tiere.

Die von Gonet (1965) bei den Stachelmäusen beobachteten Veränderungen stellen eine beim Menschen und im Tierreich weit verbreitete Stoffwechselstörung dar. Bei dieser Stoffwechselkrankheit gibt es Beispiele mit eindeutig genetischer Basis, so z.B. bei Mäusen (Cuénot, 1905; Bielschowsky, 1953; Mayer, 1960; Hellerström, 1963; Sneyd, 1964; Christoph, 1965), oder bei Ratten (Zucker, 1962) und chinesischen Hamstern (Meier, 1959). Beispiele, bei denen bisher ein genetischer Hintergrund nicht belegt werden konnte, d.h. anscheinend äussere

Faktoren ausschlaggebend sind, liegen bei Pferden, Kühen, Katzen, Hunden und unter den Nagern bei der Sandratte *(Psammomys obesus)* (SCHMIDT-NIELSEN, 1964; HACKEL, 1965, 1966, 1967 und HAINES, 1965) vor.

Für die Stachelmäuse deuten die Umstände der Entdeckung ihrer Stoffwechselentgleisung darauf hin, dass äussere Faktoren für deren Auslösung ausschlaggebend sind. Es schien uns deshalb eine dringliche Aufgabe, die Bedingungen zu suchen und zu bestimmen, die zu Fettleibigkeit und Diabetes mellitus führen, sowie die Stoffwechselentgleisung zu charakterisieren.

Da im Gegensatz zur Genfer Tochterkolonie bei unseren ursprünglichen Haltungsbedingungen keine Anzeichen von Diabetes und/oder Fettleibigkeit beobachtet werden konnten, nahmen wir an, dass unsere Bedingungen für die Gesundheit der Stachelmäuse optimal sind. Um die Bedingungen zu bestimmen, die zu Fettsucht und Diabetes mellitus führen, untersuchten wir mit variiertem Futterangebot und zusätzlichem Trinkwasser die Gewichtsentwicklung adulter Tiere. Im weiteren prüften wir den Einfluss der Diät und die Bedeutung des Trinkwassers bei wachsenden Stachelmäusen und zum Vergleich bei wachsenden weissen Laboratoriumsmäusen.

Erste Resultate wurden 1967 anlässlich der Basler Generalversammlung der Schweiz. Zoologischen Gesellschaft vorgetragen (HEFTI und FLÜCKIGER, 1967). Zur Charakterisierung der Stoffwechsellage wurden die Gewichtsentwicklung, der Energieumsatz, der Blutzuckerspiegel, sowie die Glucose-, Ketokörper und Stickstoffausscheidung im Harn verwendet. Auch der Einfluss der Stoffwechsellage auf die spontane Futterwahl und den Wasserverbrauch wurde untersucht.

Recht herzlich danken möchte ich Herrn Prof. Dr. sc. nat. E. Flückiger für das Arbeitsthema und die grosszügige Förderung meiner Untersuchungen. Es ist mir eine angenehme Pflicht, ebenfalls Herrn Direktor Prof. Dr. med. A. Cerletti für das Gastrecht, das mir und meinen Versuchstieren in den Laboratorien und im Tierbetrieb der Medizinisch-Biologischen Forschungsabteilung der Firma SANDOZ AG Basel gewährt wurde, herzlich zu danken.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. TIERE

Wir bezeichnen im Folgenden Stachelmäuse als fettleibig, wenn sich ihr Gewicht signifikant über das bei Standardfutter (siehe unten) ohne Trinkwasser beobachtete, stabilisierte Gewicht adulter Tiere erhebt. Bis zu einem Körpergewicht von 60 g werden Stachelmäuse als normal, ab 63 g als fettleibig bezeichnet. Der Ausdruck „fettleibig" ist also in relativem Sinne verwendet. Über die quan-

titativen Aspekte (Eiweiss-, Fett- und Wassergehalt) der Fettleibigkeit sind Untersuchungen von anderer Seite im Gange (U. MARTIN, Zool. Institut der Universität Basel).

Als „satt" werden Tiere bezeichnet, die bis zum Zeitpunkt der Beobachtung freien Zugang zum Futter hatten. Als „gehungert" werden Tiere bezeichnet, die während 36 h kein Futter erhielten. „Nüchternen" Stachelmäusen war während 15 h das Futter entzogen worden. Satte, gehungerte und nüchterne Versuchstiere erhielten Trinkwasser ad libitum.

Unter adulten Stachelmäusen werden Tiere verstanden, die ein Mindestalter von 8 Monaten aufweisen. In sämtlichen Versuchen wurden männliche und weibliche Tiere verwendet.

Tierhaltung:

Die Stachelmäuse der Zucht wurden in Gruppen von je 3 Tieren (2 Männchen und 1 Weibchen, sogenannten Zuchttripletts) in mit Sägemehl beschickten Makrolonwannen (Masse: 42,5 cm Länge, 26,5 cm Breite und 14,5 cm Höhe) gehalten. Die Temperatur des Zuchtraumes betrug 24,5 ± 0,5° C. Die Jungtiere wurden im Alter von 4 Wochen von den Eltern getrennt. Aus der Juvenilpopulation wurden entweder neue Zuchttripletts zusammengestellt oder eingeschlechtige Gruppen von 2—4 Tieren gebildet. Mit Letzteren wurde experimentiert.

Weisse Mäuse (Stamm: Swiss mouse, Sandoz, Eigenzucht), die wir zu Vergleichszwecken benötigten, wurden ebenfalls im Alter von 4 Wochen von den Eltern getrennt und bei gleichen Bedingungen wie die Stachelmäuse gehalten.

Fütterung:

Als Standarddiät erhielten Stachelmäuse ein kohlehydratreiches [1] Mais-Weizen-Haferflockengemisch, sowie fettreiche [2] Sonnenblumenkerne. Als weitere Zusätze bekamen die Tiere Rattenwürfel [3] und 2 mal wöchentlich Karotten. Trinkwasser wurde keines geboten. Weisse Mäuse erhielten als Standarddiät nur Rattenwürfel. Trinkwasser wurde ad libitum geboten. Das Futter wurde den Versuchstieren stets greifbar auf dem Käfigboden ausgestreut.

Tome 78, fasc. 4, n° 00: 000-000. — Décembre 1971

[1] Kohlehydratgehalt: Mais 78%, Weizen 71,8%, Haferflocken 67,8%. Documenta Geigy (1960) Seite 477.

[2] Fettgehalt: Sonnenblumenkerne entschält 36-53%. NIETHAMMER (1961), S. 64.

[3] Zusammensetzung der Rattenwürfel (Nr. 194, NAFAG Gossau): Rohnährstoffe: Rohfett 6,1%, Roheiweiss 23,3%, Rohfaser 4,8%, Rohasche 6,2%, Wasser 12,0%, N-freie Extraktstoffe 47,6%.

2.2. Analytische Methoden

2.2.1. *Glucosebestimmungen*

2.2.1.1. *qualitativ*

Harnproben wurden mit Glucose-Oxydase Papierstreifen (Testape: Lilly) auf Glucose geprüft.

2.2.1.2. *quantitativ, manuell*

Blutzuckeranalysen erfolgten zum Teil nach dem Prinzip der Oxydation von Glucose durch Glucose-Oxydase/Peroxydase. Reagentien und Vorschrift wurden von der Firma Boehringer, Mannheim, bezogen. (Testpackung: TC-M-II, Art. Nr. 15983).

2.2.1.3. *quantitativ, automatisch*

Blutzuckeranalysen wurden zum Teil auf einem Technicon-Autoanalyzer automatisch durchgeführt unter Verwendung des Prinzips von Hoffmann (1947). Nach dieser Methode wird die Reduktion von alkalischem Ferricyanid (gelb) zu Ferrocyanid (farblos) durch Glucose bestimmt.

Das Blut wurde mit Hilfe lang ausgezogener Pipetten durch Punktion des Orbitalsinus entnommen und direkt auf Uhrgläser gebracht, welche zuvor mit Heparin befeuchtet waren, um ein Gerinnen des Blutes zu verhindern. 0,1 ml Blut wurden abpipettiert und der Blutzucker bei gesunden und nicht-ketotisch-diabetischen Tieren automatisch, bei ketotisch-diabetischen Stachelmäusen manuell bestimmt, da Ketokörper mit der automatischen Methode die Reduktion von Ferricyanid zu Ferrocyanid stören.

2.2.2. *Ketokörperbestimmung, qualitativ*

Harnproben wurden mit Acetest-Tabletten (Ames) auf Ketokörper geprüft.

2.2.3. *Rest-Stickstoffbestimmung*

In Harnproben wurde der Reststickstoff nach Kjeldahl bestimmt. Bei dieser Methode werden die stickstoffhaltigen Verbindungen in Ammoniumsulfat übergeführt, welches nach Berthelot (1895) zusammen mit Phenol und Hypochlorit einen blauen Indophenolfarbstoff ergibt. Die Intensität des Farbstoffes ist der Ammoniumsulfatkonzentration direkt proportional und wird photometrisch bestimmt. (Reagenzien und Vorschrift: Testpackung für Rest-N, Firma Schweizerhall). Berechnung des Eiweissumsatzes nach Leuthardt (1961):

$$\text{Rest-N} = \frac{\text{Eiweiss}}{6{,}25} \cdot \frac{60}{28}$$

2.2.4. *Ammoniak-Bestimmung*

In Harnproben wurde Ammoniak nach der Mikrodiffusionsmethode von SELIGSON (1957) bestimmt. Durch Zugabe von Kaliumkarbonat zum Analysenmaterial wird aus der im Harn enthaltenen Ammoniumverbindung Ammoniak freigesetzt, welches an einen mit Schwefelsäure befeuchteten, aufgerauhten Glasstab diffundiert (Vorschrift: RICHTERICH 1965). Das dort gebildete Ammoniumsulfat wird photometrisch bestimmt. (Reagenzien und Vorschrift: Testpackung für Ammoniak, Firma Schweizerhall). Zur Mikrodiffusion wurde das Gerät der Firma Haska (Bern) verwendet.

Harnsammlung: Am Morgen des Versuchstages wurden die Stachelmäuse mit körperwarmem Leitungswasser belastet. Die Flüssigkeitsmenge entsprach 4% des Körpergewichtes. Die Verabreichung des Wassers erfolgte mit Hilfe einer starren Magensonde. Nach der Belastung wurde die Harnblase entleert. Die Tiere wurden einzeln in Plastiktrichter gebracht und 4 h darin belassen. Der Harn konnte in geeichten Messzylindern aufgefangen werden. Am Ende des Versuchs wurde die Harnblase wiederum entleert.

2.3. ENERGIEUMSATZ

Die Berechnung des Energieumsatzes erfolgte durch indirekte Kalorimetrie aufgrund der Messung des Sauerstoffverbrauches, der Kohlendioxydabgabe und des Brennwertes des Sauerstoffs, berechnet an Hand des respiratorischen Quotienten (RQ). Der Sauerstoffverbrauch und die Kohlendioxydabgabe wurden mit einem Beckmann O_2-Analysator (Modell F 3) bezw. einem Beckmann Infrarot CO_2-Analysator (Modell IR 215) gemessen. Die Apparatur besteht in der von uns benützten Form aus einem offenen System; Zimmerluft wird mit einer Pumpe angesogen.

Die Umsatzraten wurden auf die metabolische Körpergrösse $kg^{3/4}$ bezogen (KLEIBER, 1967). Pro Tier wurden 4—5 Messungen von 10 Min. Dauer durchgeführt.

2.4. STATISTIK

Die Streuung der Einzelwerte einer Gruppe von Messwerten wurde berechnet nach der Formel

$$s = \sqrt{\frac{\sum (\bar{X}-X)^2}{N-1}}$$

wobei s Streuung, $\bar{X}$ Mittelwert, X Einzelwert, N Anzahl Werte bedeuten.

Student's Test wurde benutzt, um die Signifikanz (P) des Unterschiedes zweier Mittelwerte zu bestimmen. Die Mittelwerte zweier Messwertreihen wurden dann als signifikant verschieden erachtet, wenn $P < 0{,}05$.

3. EXPERIMENTELLER TEIL

3.1. Einfluss verschiedener Diäten auf die Entwicklung von Körpergewicht und Stoffwechsel adulter Stachelmäuse (Vorversuch)

Eine Gruppe adulter Stachelmäuse wurde mit der bisher verfütterten Standarddiät ohne Trinkwasser gehalten, die übrigen Tiere erhielten die Komponenten einzeln oder in verschiedenen Zusammensetzungen und Trinkwasser; diesen Tieren wurden keine Karotten angeboten. Die Stachelmäuse wurden wöchentlich gewogen und der Harn qualitativ auf Glucose und Ketokörper geprüft.

Tabelle 1

Gewichtsentwicklung adulter Stachelmäuse:

a. Ernährung ohne Trinkwasser;
b. Ernährung mit Trinkwasser.
Mittelwerte ± s; * $P > 0{,}25$; ** $P < 0{,}05$.

		Futter	Anfangsgewicht in g	Gewichtsveränderung in g	Anzahl Tiere	Versuchsdauer in Wochen
a. Ernährung ohne Trinkwasser		Sonnenblumenkerne, Mais, Weizen, Haferflocken, Rattenwürfel u. Karotten	58,5 ± 2,8	+1,5 ± 1,3*	10	7
b. Ernährung mit Trinkwasser	Diät 1	Sonnenblumenkerne, Mais, Weizen, Haferflocken u. Rattenwürfel	58,0 ± 5,3	+5,5 ± 2,5	8	
	Diät 2	Sonnenblumenkerne, Mais, Weizen u. Haferflocken	55,0 ± 2,6	+5,0 ± 2,4**	6	
	Diät 3	Sonnenblumenkerne	57,1 ± 3,8	−1,0 ± 0,6	8	
	Diät 4	Mais	57,5 ± 2,3	−5,5 ± 2,4	8	
	Diät 5	Weizen	58,0 ± 3,6	−7,0 ± 1,0	8	
	Diät 6	Mais, Weizen, Haferflocken	56,8 ± 1,5	−5,4 ± 2,0	6	

Die Ergebnisse nach 7-wöchiger Versuchsdauer sind in Tab. 1 zusammengefasst, wo auch die pro Versuch eingesetzte Tierzahl verzeichnet ist. Abb. 1 zeigt die zeitlichen Aenderungen der Mittelwerte der Körpergewichte.

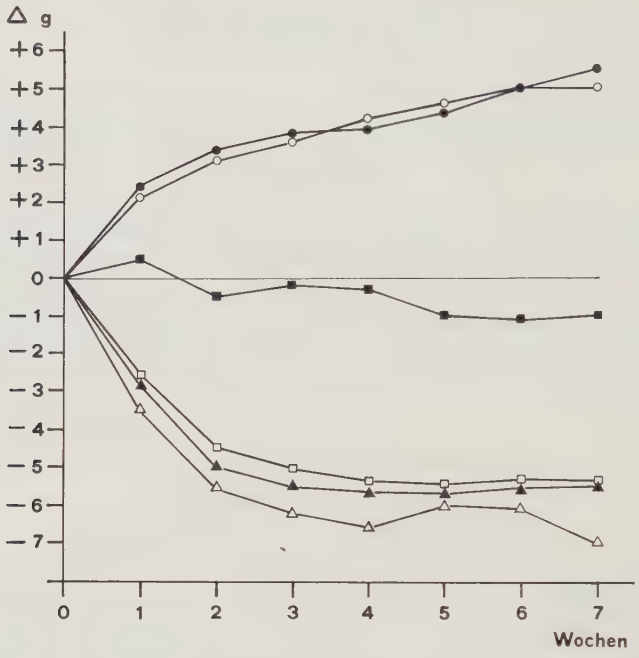


Abb. 1.

Äenderung des Körpergewichtes adulter Stachelmäuse, gehalten mit Trinkwasser und variiertem Futter.

● Vollständiges Mischfutter und Rattenwürfel
○ Vollständiges Mischfutter ohne Rattenwürfel
■ Sonnenblumenkerne allein
□ Mais, Weizen, Haferflocken
▲ Mais allein
△ Weizen allein

3.1.1. *Ernährung mit Standardfutter ohne Trinkwasser*

Nach 7-wöchiger Versuchsdauer zeigten die Tiere keine signifikanten Gewichtsveränderungen. Während dieser Zeit wurden weder Glucose noch Ketokörper im Harn gefunden, d.h. die Stachelmäuse wiesen offenbar bezüglich des Kohlehydrat- und Fettstoffwechsels keine Veränderungen auf (Tab. 1).

3.1.2. *Ernährung mit verschiedenen Diäten und Trinkwasser*

Adulte Stachelmäuse zeigten mit dem gleichen Futter wie in Kap. 3.1.1, aber ohne Karotten, bei Trinkwasserverabreichung eine signifikante Gewichts-

zunahme (Diät 1). Diese Gewichtszunahme wurde auch nach Weglassen der Rattenwürfel (Diät 2) beobachtet. Die Einzelkomponenten des Mischfutters, kohlehydratreicher Mais (Diät 4) oder Weizen (Diät 5), bewirkten jedoch allein verfüttert keine Gewichtszunahme, sondern die Tiere verloren an Gewicht. Die mit fettreichen Sonnenblumenkernen (Diät 3) gefütterten Stachelmäuse wiesen keine statistisch signifikanten Gewichtsveränderungen auf. Mit Diät 6 (– Diät 2 ohne Sonnenblumenkerne) verloren die Tiere ebenfalls deutlich an Gewicht. Bei diesen Untersuchungen stellten wir fest, dass bei den Stachelmäusen die mit Diät 2 gefüttert wurden, nach 7 Wochen 1 Tier Glucosurie zeigte, während diese bei keinem der anderen Versuchsgruppen auftrat (Tab. 1 u. Abb. 1).

3.2. Einfluss der Diät auf die Entwicklung von Körpergewicht und Stoffwechsel wachsender Tiere

3.2.1. *Untersuchungen an Stachelmäusen*

Es wurden 1 Monat alte Stachelmäuse verwendet, die von normalen und gesunden Eltern stammten und bis zum Versuchsbeginn die Standarddiät erhielten, wobei im Versuch kohlehydrat- und fetthaltiges Mischfutter (= Diät 2, Tab. 1) und Trinkwasser geboten wurde. Zur Kontrolle erhielt eine andere Gruppe weiterhin die Standarddiät. Die Tiere wurden wöchentlich gewogen und der Harn auf Glucose und Ketokörper geprüft.

Die Gewichtsveränderungen sind in Abb. 2 dargestellt und in Abb. 3 die Frequenzen der Zuckerausscheider in Abhängigkeit des Gewichtes und des Alters. Da bei unseren Stachelmäusen zwischen männlichen und weiblichen Tieren bezüglich Gewicht und Häufigkeit von Zuckerausscheidern kein Unterschied festzustellen war, wurde in beiden Abbildungen auf eine nach Geschlechtern getrennte Darstellung verzichtet.

Nach 7-monatiger Versuchsdauer, im Alter von 8 Monaten, erreichten die mit vollständigem Mischfutter und Trinkwasser gehaltenen Stachelmäuse ein durchschnittliches Körpergewicht von $67{,}5 \pm 6{,}0$ g, während die Kontrollen $52{,}5 \pm 5{,}5$ g schwer wurden (Abb. 2). Bereits im Alter von 3 Monaten zeigten erstere ein im Vergleich zu den Kontrollen signifikant höheres Gewicht.

Nach 1-monatiger Versuchsdauer, im Alter von 8 Wochen, traten in der mit Trinkwasser versehenen Population zunehmend Zuckerausscheider auf. Diese Diabetiker befanden sich zwar von Anfang an unter den schweren Tieren der Population (Abb. 3), aber auch noch im 4. Monat war die Verteilung der Diabetiker innerhalb der mit Trinkwasser versehenen Gruppe nicht auffällig asymmetrisch. Im Alter von 6 Monaten konnte eine Dissoziation der Gewichtsverteilung der stoffwechselgesunden und der diabetischen Tiere innerhalb der Trinkwassergruppe

festgestellt werden. Das durchschnittliche Körpergewicht der diabetischen Stachelmäuse war im Vergleich zu demjenigen nicht diabetischer Tiere signifikant erhöht.

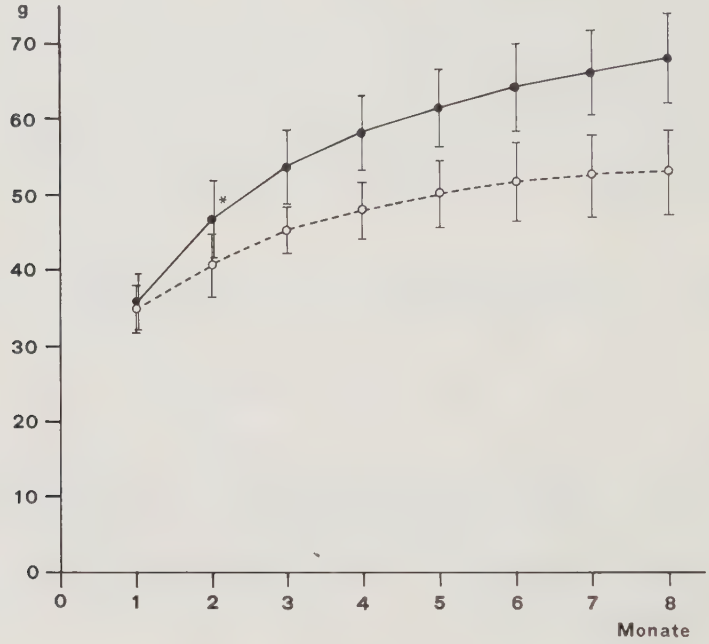


Abb. 2.

Gewichtsentwicklung wachsender Stachelmäuse mit und ohne Trinkwasser.
Mittelwerte und Streuung von 59 männlichen und weiblichen Stachelmäusen, gehalten mit Trinkwasser.
Mittelwerte und Streung von 20 männlichen und weiblichen Stachelmäusen, gehalten ohne Trinkwasser (Kontrollen).
*Erste Beobachtung von Glucosurie.

Im 8. Monat zeigten in der Trinkwassergruppe sowohl nicht-diabetische als auch diabetische Tiere einen weiteren Anstieg ihres Körpergewichtes, wobei jetzt zwischen den gemessenen Werten der beiden Gruppen wiederum kein signifikanter Unterschied mehr beobachtet werden konnte. Gesunde Tiere wogen durchschnittlich 66,5 $\pm$ 3,5 g, Zuckerausscheider 68,5 $\pm$ 4,0 g. In diesem Alter wurden zwei diabetische Tiere entdeckt, die nebst Glucosurie auch Ketonurie zeigten (schraffierte Säulen). Hierbei handelt es sich um Stachelmäuse, die beide im 6. Monat zu den schweren Tieren (71,0 und 70,5 g) gehört hatten. Die beiden Stachelmäuse wogen aber jetzt nur noch 46,0 und 51,0 g. Das Leichtere der beiden Tiere verlor nach der erstmaligen Beobachtung der Ketonurie innert

14 Tagen weitere 15% seines Körpergewichtes und starb. Im 10. Monat wogen gesunde Tiere 67,0 ± 4,5 g, Zuckerausscheider 71,0 ± 5,0 g. Auch jetzt konnte zwischen den gemessenen Werten der beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Der relative Anteil von diabetischen Tieren betrug nach 2 Monaten 9%, nach 4 Monaten 20%, nach 6 Monaten 42%, nach 8 Monaten 54% und nach 10 Monaten 53%.

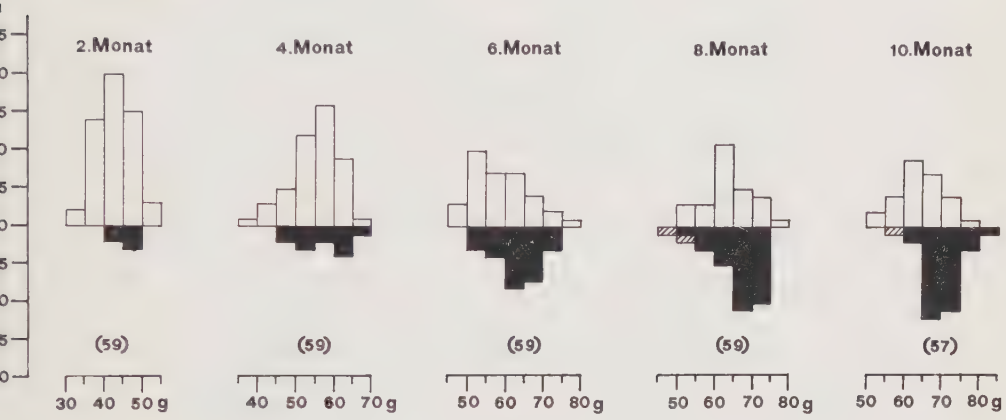


Abb. 3.

Frequenzen der beobachteten Körpergewichte, sowie Frequenzen der diabetischen Tiere (schwarz).

Nicht-diabetisch
Nicht-ketotisch-diabetisch
Ketotisch-diabetisch
Anzahl Tiere ( ), n

3.2.2. *Untersuchungen an weissen Laboratoriumsmäusen*

Es wurde mit 1 Monat alten weissen Mäusen (Stamm Swiss mouse, Sandoz, Eigenzucht) ein analoger Versuch durchgeführt. Bis zum Versuchsbeginn erhielten sie die übliche Diät, d.h. Rattenwürfel, frei greifbar, und Trinkwasser. Neben der Versuchsgruppe, die das vollständige Mischfutter und Trinkwasser analog Kap. 3.2.1 erhielt, wurde eine Kontrollgruppe mit Rattenwürfeln und Trinkwasser geführt. Wöchentlich wurde das Gewicht bestimmt und der Harn auf Glucose und Ketokörper geprüft.

Die Ergebnisse sind in Abb. 4 verzeichnet. Im Gegensatz zu Stachelmäusen konnten bei den weissen Labormäusen auf Mischfutterdiät deutliche Unterschiede der Gewichtsentwicklung zwischen männlichen und weiblichen Tieren festgestellt werden.

Nach 5 Monaten Versuchsdauer zeigten die Männchen ein durchschnittliches Körpergewicht von 50,5 ± 3,5 g, während die Weibchen nur 42,0 ± 2,5 g wogen. Nur die Männchen zeigten im Vergleich zu den Kontrollen eine signifikant grössere Gewichtszunahme. In der Versuchspopulation wiesen im Alter von 10 Wochen 2 der 10 Männchen Glucosurie auf, die bis zum Versuchsende anhielt.

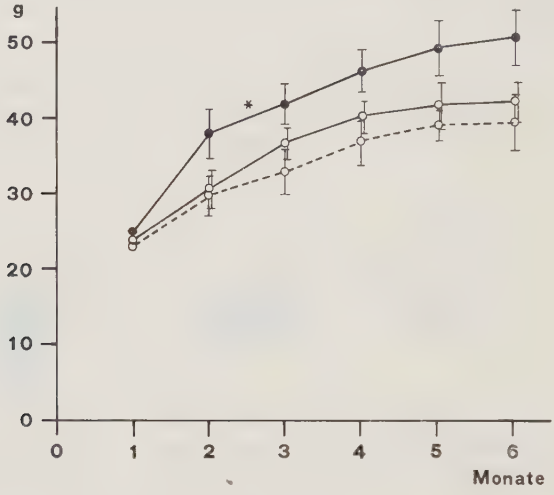


Abb. 4.

Gewichtsentwicklung wachsender weisser Mäuse.
Mittelwerte und Streuung von 10 männlichen weissen Mäusen, gehalten mit Mischfutter und Trinkwasser.
Mittelwerte und Streuung von 10 weiblichen weissen Mäusen, gehalten mit Mischfutter und Trinkwasser.
Mittelwerte und Streuung von 10 männlichen und weiblichen weissen Mäusen, gehalten mit Rattenwürfeln und Trinkwasser (Kontrollen).
*Erste Beobachtung von Glucosurie.

3.3. Einfluss von Sonnenblumenöl auf Körpergewicht und Stoffwechsel bei adulten Stachelmäusen

Da festgestellt werden konnte, dass unsere wachsenden Stachelmäuse bei der Fütterung von Kohlehydrat- und fetthaltigem Mischfutter (= Diät 2, Tab. 1) und Trinkwasser Fettsucht und Diabetes mellitus entwickeln und die adulten Tiere, welche ohne Sonnenblumenkerne (= Diät 4-6, Tab. 1) gefüttert wurden, diese Tendenzen nicht aufwiesen, wurde versucht, den Einfluss der Sonnenblumenkerne näher zu präzisieren.

Es wurden zu diesem Versuch Tiere verwendet, die im vorangehenden Versuch (Kap. 3.2) keine Anzeichen von Fettsucht und diabetischer Stoffwechsel-

störungen gezeigt hatten, die sich also bei spontaner Futteraufnahme als widerstandsfähig gegenüber Stoffwechselentgleisungen erwiesen hatten.

Die Versuchsgruppe erhielt zusätzlich zum Mischfutter morgens und abends peroral 0,50 ml körperwarmes Sonnenblumenöl (Oleum helianthi). Einer Kontrollgruppe wurde lediglich Mischfutter und Trinkwasser geboten. Die Tiere wurden wöchentlich gewogen und ihr Harn auf Glucose und Ketokörper geprüft.

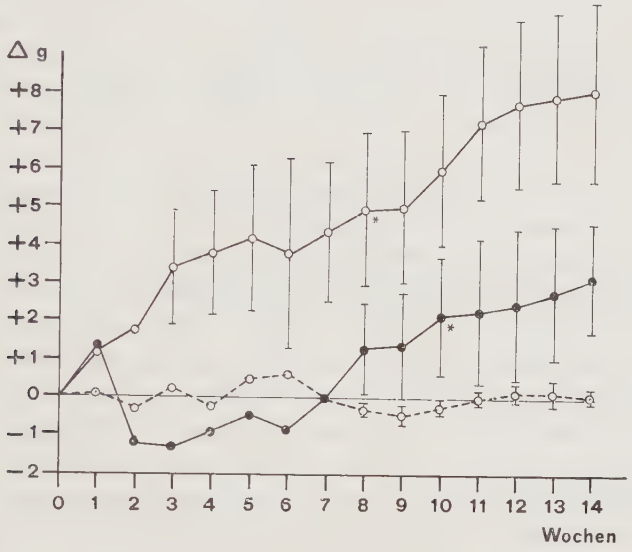


Abb. 5.

Äenderung des Körpergewichtes adulter Stachelmäuse mit und ohne Verabreichung von Sonnenblumenöl.

—○ Mittelwerte und Streuung von 5 weiblichen Stachelmäusen, gehalten mit Sonnenblumenöl.

—● Mittelwerte und Streuung von 5 männlichen Stachelmäusen, gehalten mit Sonnenblumenöl.

–○ Mittelwerte und Streuung von 10 männlichen und weiblichen Stachelmäusen, gehalten ohne Sonnenblumenöl.

*Erste Beobachtung von Glucosurie

Die Gewichtsveränderungen der Versuchs- und Kontrollgruppe sind in Abb. 5 dargestellt. Es zeigte sich, dass diese, bei spontaner Futteraufnahme gegenüber Stoffwechselstörungen widerstandsfähigen Tiere durch Sondenfütterung auch zu Fettleibigkeit und Diabetesentwicklung gebracht werden können (Masteffekt). Interessant ist, dass sich hierbei ein Geschlechtsunterschied bemerkbar macht: Nach 14 Wochen konnte bei Weibchen im Vergleich zu ihrem Ausgangsgewicht (59,5 ± 3,5 g) eine signifikante Gewichtszunahme von 8,1 ± 2,5 g bei Männchen (Ausgangsgewicht 60,5 ± 2,5 g) eine solche von nur 3,2 ± 1,5 g beobachtet werden. Von 5 Weibchen zeigten 3 Tiere nach 8 Wochen,

bei den 5 Männchen 1 Tier nach 10 Wochen Glucosurie. Diese Glucosurien hielten bis zum Versuchsende an. Bei den Kontrollen waren wie erwartet, keine signifikanten Gewichtsveränderungen zu verzeichnen, und es traten auch keine Zuckerausscheider auf.

3.4. Diskussion

Aus den im Kap. 3.1 dargelegten Resultaten geht hervor, dass, ausgehend von der in unserer Zucht üblichen Standarddiät, nur dann bei adulten Stachelmäusen eine zusätzliche Gewichtszunahme erfolgt, wenn ihnen Trinkwasser geboten und ein mit fetthaltigen Sonnenblumenkernen angereichertes Mischfutter verfüttert wird.

Diese Beobachtungen sprechen dafür, dass sowohl dem Wasser als auch dem Fettanteil des Futters eine wesentliche Bedeutung für die Entwicklung von Übergewicht bei unseren Stachelmäusen beizumessen ist.

Auf die unerwartete Bedeutung des Wassers für die Gewichtsentwicklung von Jungtieren (Ratten) ist bereits von Keane (1963), Rogers (1965) sowie Ranhotra (1965) und Adkins (1967) hingewiesen worden. Diese Autoren konnten zeigen, dass die Wachstumsrate bei jungen Ratten, deren Futter mit Wasser angefeuchtet wurde, grösser war als bei solchen die eine trockene Diät und Trinkwasser erhielten. Eine Deütung dieses Einflusses des Wassers auf die Gewichtsentwicklung wurde indessen bisher nicht gegeben. Cisek (1959) und Harper (1958) glauben allerdings, dass der osmotische Druck des Futters im Gastro-Intestinaltrakt einen Einfluss auf das Gewichtswachstum haben kann. Eine Analyse der Bedeutung des Wassers für die Gewichtsentwicklung der Stachelmäuse müsste die Möglichkeit einer veränderten Futterwahl, eines veränderten Fressverhaltens, wie die Möglichkeit einer veränderten Verdauung berücksichtigen. Ob bei diesen Tieren eine Koppelung zwischen osmoregulatorischen Mechanismen und Fressmechanismen besteht, konnte nicht untersucht werden.

Über den Einfluss des Fettanteils des Futters auf den Körperfettgehalt geben neuere Arbeiten von Larsson (1967) Auskunft. Aus seinen Experimenten an adulten CBA- und Swiss-Mäusen geht hervor, dass mit der Verabreichung einer fetthaltigen Diät (Margarine, Butter und pflanzliche Oele) der Körperfettgehalt, im Vergleich zu solchen Tieren, die ein fettarmes Futter erhielten, erhöht wurde. Fenton (1953, 1956) gelangte bei anderen Mäusestämmen (C_3H/Fn und A/Fn) zu ähnlichen Ergebnissen, wenn diesen Tieren eine fettreiche Diät verfüttert wurde. Die Beobachtungen, wonach wachsende Stachelmäuse und weisse Mäuse unter dem Einfluss von fetthaltigem Futter und Trinkwasser gegenüber Kontrolltieren ein deutlich verstärktes Gewichtswachstum aufwiesen, sind auch an juvenilen Ratten gemacht worden. So stellten Mickelsen (1955) an jungen Sprague-Dawley und Osborne-Mendel Ratten, sowie Barboriak (1957), Thomasson (1955) und

DRYDEN (1956) bei jungen, genetisch nicht häher definierten Albinoratten eine verstärkte Gewichtszunahme und Anzeichen von Fettsucht fest, wenn den Versuchstieren eine frei greifbare, fettreiche Diät und zusätzliches Trinkwasser zur Verfügung gestellt wurde. Für Stachelmäuse sowie für mehrere Rassen von Mäusen und Ratten gilt demnach, dass die Futteraufnahme nicht durch den kalorischen Gehalt des Futters und auch nicht durch den kalorischen Bedarf des Tieres begrenzt wird. Die überschüssig aufgenommenen Kalorien werden in Form von Fett gespeichert.

Die an unseren wachsenden Versuchstieren durchgeführten qualitativen Harnuntersuchungen haben gezeigt, dass unter dem Einfluss von Trinkwasser und fetthaltigem Mischfutter, sowohl bei Stachelmäusen als auch bei weissen Mäusen mit zunehmendem Alter und Gewicht die Entwicklung der diabetischen Stoffwechsellage begünstigt wurde. Bei den weissen Mäusen trat diese Stoffwechselstörung allerdings weniger häufig und nur bei Männchen auf; auch wurde keine Ketonurie beobachtet. Ebenfalls GLEASON (1967) konnte bei wachsenden Mäusen (Swiss-Hauschka-Stamm) zeigen, dass die Verfütterung einer fetthaltigen Nahrung Wachstum und Neigung zu diabetischen Stoffwechselstörungen zugleich erhöhen. Wir können daraus folgern, dass die Stachelmäuse sich qualitativ ähnlich wie Labormäuse verhalten, dass jedoch bei ersteren die Neigung zur Stoffwechselentgleisung stärker ausgeprägt ist und zur terminalen Ketonurie führen kann.

Die Feststellung, wonach das Körpergewicht zuckerausscheidender Stachelmäuse im Alter von 8 und 10 Monaten, also im Adultstadium, im Vergleich zu demjenigen „gesunder" Tiere nicht signifikant erhöht ist, bedeutet, dass sich der Diabetes nicht erst nach Erreichen eines bestimmten Übergewichtes entwickeln kann, sondern dass beide Phaenomene auf ein und denselben Mechanismus zurückzuführen sind, wenn auch das Auftreten von Diabetes bei den schweren Tieren häufiger war.

Die in Kap. 3.3. dargestellten Untersuchungen mit zusätzlichen peroralen Gaben von Sonnenblumenöl zum übrigen Futter konnten bei adulten Stachelmäusen die Bedeutung des Fettanteiles am Futter für eine signifikante Gewichtszunahme bestätigen. Die Versuche ergaben aber gleichzeitig, dass zwischen den Reagenten und Nicht-Reagenten des Versuchs aus Kap. 3.2. nur ein quantitativer Unterschied besteht: Durch zusätzliche Belastung der Nicht-Reagenten aus Kap. 3.2. reagierte die Mehrzahl der Tiere mit Fettleibigkeit und ein Teil mit Glucosurie. Daneben fiel eine Geschlechtsdifferenz auf: Die weiblichen Stachelmäuse zeigten eine stärkere Gewichtszunahme und häufiger Diabetes als Männchen. Während bei weiblichen Tieren ein Gewichtsanstieg bereits in den ersten Versuchswochen eintrat, konnte ein solcher bei männlichen Stachelmäusen erst von der 8.Versuchswoche an beobachtet werden. Es kann aufgrund dieser Versuche nicht beurteilt werden, ob eine geschlechtsspezifische Bereitschaft zur Stoffwechselentgleisung aufgedeckt wurde, die in den anderen Versuchsanordnungen

nicht zum Ausdruck kommen konnte, oder ob sich nur Unterschiede in der Kapazität der Fettresorption bemerkbar gemacht haben.

Aus der Literatur sind Beispiele bekannt, wonach bei normaler Fütterung deutliche Unterschiede bezüglich der Entstehung von Diabetes bei männlichen und weiblichen Versuchstieren gemacht werden konnten. So beobachtete HACKEL (1966) bei Sandratten (*Psammomys obesus*), dass vorwiegend männliche Tiere Diabetes entwickelten, während KROOK (1960) bei Hunden feststellte, dass weibliche Tiere stärker zu Diabetes neigten. Die Gründe für solche geschlechtsgebundene Unterschiede sind allerdings nicht bekannt.

3.5. EINFLUSS DER STOFFWECHSELLAGE AUF DEN BLUTZUCKERGEHALT ADULTER STACHELMÄUSE

Der Blutzuckerspiegel wurde sowohl bei satten als auch bei nüchternen, normalen und fetten, sowie bei nicht-ketotisch und ketotisch-diabetischen Stachelmäusen untersucht. Die gefundenen Werte sind in Tab. 2 zusammengefasst.

TABELLE 2

Blutzuckerwerte bei satten und nüchternen, adulten Stachelmäusen.

Anzahl Tiere ♂; Mittelwerte ± s.

		Normal	fettleibig nicht diabetisch	nicht ketotisch diabetisch	ketotisch diabetisch
satt	Körpergewicht in g	55,5 ± 4,5 (7)	76,0 ± 5,6 (7)	73,5 ± 4,5 (7)	44,0 ± 5,5 (4)
	Blutzucker in mg%	98,0 ± 12,6	101,5 ± 14,0	211,6 ± 29,3	305,0 ± 17,3
nüchtern	Körpergewicht in g	53,0 ± 2,0	73,0 ± 5,5	70,0 ± 4,0	41,0 ± 4,5
	Blutzucker in mg%	79,4 ± 9,6	83,1 ± 12,3	89,8 ± 16,8	278,5 ± 10,0

Satte Tiere:

Fettleibige Stachelmäuse zeigten im Vergleich zu normalen Tieren keine signifikant verschiedenen Blutzuckerwerte. Dagegen waren die Ergebnisse bei allen diabetischen Stachelmäusen, wie zu erwarten, erhöht: Die nicht-ketotischen

Tiere wiesen um 115% erhöhte Werte auf, die ketotisch-diabetischen Versuchstiere um 201% erhöhte Werte.

Nüchterne Tiere :

Die Resultate lagen erwartungsgemäss bei sämtlichen Stachelmäusen niedriger als bei gefütterten Tieren. Im Vergleich zu den normalen Versuchstieren zeigten sowohl die fettleibigen als auch die nicht-ketotisch-diabetischen Stachelmäuse nicht signifikant verschiedene Beträge. Bei den ketotisch-diabetischen Stachelmäusen wurden Blutzuckerwerte festgestellt, die im Vergleich zu den normalen Versuchstieren um 240% erhöht waren. Die absoluten Blutzuckerwerte dieser ketotischen Tiere waren im nüchterenen Zustand nicht signifikant niedriger als im gefütterten Zustand.

3.6. Einfluss der Stoffwechsellage auf die Stickstoffausscheidung im Harn adulter Stachelmäuse

Diese Untersuchungen wurden sowohl bei satten als auch bei gehungerten, normalen und fetten, sowie an nicht-ketotisch- und ketotisch-diabetischen Stachelmäusen durchgeführt. In Tab. 3 sind die auf 50 g Körpergewicht und 4 h bezogenen Durchschnittswerte der im Harn ausgeschiedenen Mengen Rest-Stickstoff und Amoniak, sowie die errechneten, umgesetzten Mengen Eiweiss verzeichnet.

Satte Tiere :

Im Vergleich zu normalen Stachelmäusen zeigten die fettleibigen und nicht-ketotisch-diabetischen Versuchstiere für ausgeschiedenen Rest-Stickstoff, Ammoniak und umgesetztes Eiweiss keine signifikant verschiedenen Werte. Bei ketotisch-diabetischen Tieren waren im Gegensatz zu normalen Stachelmäusen die abgegebenen Mengen Rest-Stickstoff und Ammoniak um 32% bezw. 112% erhöht, was einer errechneten Zunahme von umgesetztem Eiweiss von 32% entspricht.

Gehungerte Tiere :

Die Werte für ausgeschiedenen Rest-Stickstoff lagen bei sämtlichen Tieren deutlich niedriger als bei satten Stachelmäusen, während für ausgeschiedenen Ammoniak keine wesentlichen Veränderungen festgestellt werden konnte. Für die errechneten, umgesetzten Eiweissmengen ergaben sich demnach für alle Gruppen ebenfalls erniedrigte Beträge. Fettleibige Stachelmäuse, sowie nicht-ketotisch diabetische Versuchstiere zeigten gegenüber normalen Tieren keine unterschiedliche Exkretrion von Rest-Stickstoff, Ammoniak und damit gleiche Mengen errechneten Eiweissumsatz. Dagegen waren bei ketotisch-diabetischen

Versuchstieren die Werte für ausgeschiedenen Rest-Stickstoff und Ammoniak im Vergleich zu normalen Stachelmäusen um 136% bezw. 62%, die für umgesetztes Eiweiss ermittelten Beträge um 154% höher. Das Hungern reduzierte die Rest-Stickstoffausscheidung um weniger als ein Drittel und die Ammoniakausscheidung nur insignifikant um 10%.

TABELLE 3

Stickstoffausscheidung im Harn während 4 h bei satten und gehungerten, adulten Stachelmäusen.

Anzahl Tiere (); Mittelwerte ± s.

		Normal	fettleibig nicht diabetisch	nicht ketotisch diabetisch	ketotisch diabetisch
satt	Körpergewicht in g	53,5±7,5 (16)	77,1±4,8 (13)	78,8±7,3 (13)	44,5±2,5 (6)
	Rest-Stickstoff in mg/50 g KG	9,1±2,0	8,9±1,4	8,7±2,4	12,0±1,5
	Ammoniak in mg/50 g KG	0,490±0,130	0,466±0,104	0,527±0,103	0,880±0,240
	Umgesetzte Menge Eiweiss in mg/50 g KG	26,6±5,9	26,2±4,1	25,4±6,9	35,3±2,7
gehungert	Körpergewicht in g	47,5±5,9	70,5±4,6	68,7±4,8	39,1±3,3
	Rest-Stickstoff in mg/50 g KG	3,6±1,1	3,7±0,7	4,0±1,0	8,5±1,6
	Ammoniak in mg/50 g KG	0,490±0,104	0,532±0,050	0,566±0,080	0,794±0,138
	Umgesetzte Menge Eiweiss in mg/50 g KG	10,6±3,2	10,5±1,9	11,5±3,0	26,9±4,1

3.7. DISKUSSION

Aufgrund der in Tab. 2 eingetragenen Blutzuckerwerte lassen sich unsere satten Stachelmäuse in 3, die nüchternen Tiere in 2 Gruppen einteilen.

Satte Tiere:

1. Normale und fettleibig-nicht-diabetische Stachelmäuse
2. Nicht-ketotisch-diabetische Stachelmäuse
3. Ketotisch-diabetische Stachelmäuse

Nüchterne Tiere :

1. Normale, fettleibig-nicht-diabetische und nicht-ketotisch-diabetische Stachelmäuse
2. Ketotisch-diabetische Stachelmäuse

Die Feststellung, dass der über die Norm erhöhte Blutzuckerspiegel satter nicht-ketotisch-diabetischer Stachelmäuse im Nüchternzustand Werte nicht-diabetischer Tiere erreicht, bedeutet, dass es sich hier um einen reversiblen Diabetes-Typus handelt. Reversible Diabetes-Formen wurden bereits an den schon erwähnten Swiss-Hauschka-Mäusen (GLEASON, 1967) und an fettsüchtig-hyperglykämischen Bar-Harbour-Mäusen (CHRISTOPH, 1959) beobachtet. Satte diabetische Swiss-Hauschka-Mäuse zeigten Blutzuckerwerte von 215 mg%, die im nüchternen Zustand auf 100 mg% sanken. Diese Ergebnisse stehen somit in guter Übereinstimmung mit unseren Beobachtungen.

Im Gegensatz zu dieser reversiblen Diabetes-Form konnten bei ketotisch-diabetischen Stachelmäusen, sowohl im satten als auch im nüchternen Zustand erhöhte Blutzuckerwerte gemessen werden, d.h. es muss bei ihnen eine irreversible Stoffwechselstörung vorliegen. In diesem Zusammenhang sind Resultate von Messungen des Seruminsulinspiegels bei Stachelmäusen von RENOLD (1968) und JUNOD (1968) aufschlussreich: Diese Autoren konnten für satte ketotisch-diabetische Stachelmäuse unter der Norm (158 μ U/ml) liegende Werte von 57 μ U/ml beobachten. Anhand dieser Daten darf angenommen werden, dass die von uns beobachtete irreversible Stoffwechselentgleisung ketotisch-diabetischer Stachelmäuse auf eine Insulininsuffizienz zurückzuführen ist.

Die in Tab. 3 eingetragenen Werte des im Harn ausgeschiedenen Rest-Stickstoffs und Ammoniak, sowie der daraus errechneten umgesetzten Eiweissmengen zeigen, dass sowohl für satte als auch gehungerte Stachelmäuse zwei Gruppen beobachtet werden konnten.

1. Normale und fettleibig-nicht-diabetische, sowie nicht-ketotisch-diabetische Tiere zeigten für ausgeschiedenen Rest-Stickstoff, Ammoniak und den daraus errechneten Eiweissmengen Werte, die sich nicht signifikant voneinander unterschieden.
2. Ketotisch-diabetische Stachelmäuse gaben gegenüber normalen Tieren signifikant mehr Rest-Stickstoff und Ammoniak im Harn ab, welche Ausdruck eines erhöhten Eiweissabbaus sind.

Die Feststellung, dass ein starker Eiweissabbau bei ketotischen Stachelmäusen mit einem über die Norm erhöhten Blutzuckerspiegel parallel geht, beweist, dass bei diesen Tieren in grösserem Umfange Glucose aus Eiweiss gebildet wird, wie dies beim schweren menschlichen Diabetes der Fall ist (LEUTHARDT, 1961). Beobachtungen von KRAHL (1957) und INGLE (1967), wonach

depankreatisierte Sprague-Dawley-Ratten im Vergleich zu gesunden Tieren eine erhöhte Stickstoffausscheidung im Harn aufwiesen, erhärtet obige Aussage, dass bei unseren ketotisch-diabetischen Stachelmäusen eine Insulininsuffizienz vorliegt.

3.8. Einfluss der Stoffwechsellage auf Gesamtenergieaufnahme, Futterwahl und Wasserverbrauch adulter Stachelmäuse

Zur Untersuchung gelangten satte, normale und fettleibige, sowie nichtketotisch- und ketotisch-diabetische Stachelmäuse. Zu Versuchsbeginn wurden die Tiere einzeln in kleine Makrolonwannen gebracht, und das gewogene Futter auf dem Käfigboden ausgestreut. Die Temperatur wurde konstant auf 30,5 ± 0,5°C gehalten (Bereich der Neutraltemperatur). Nach 24 h wurden die nicht verzehrten Sonnenblumenkerne inklusive Schalen aus den Futterresten herausgelesen und gewogen. Gesamthaft gewogen wurden die übrig gebliebenen Weizen- und Maiskörner, sowie die Haferflocken. Die Differenz aus eingewogenem und zurückgebliebenem Futter ergab die verbrauchte Futtermenge; diese wurde in Cal/kg$^{3/4}$. 24 h umgerechnet (Documenta Geigy 1960, Niethammer, 1961). Auch die getrunkene Wassermenge wurde orientierend bestimmt.

In Tab. 4 ist der gesamte Futterverbrauch, sowie die aus den einzelnen Komponenten aufgenommenen Futtermengen, umgerechnet in Cal/kg$^{3/4}$. 24 h, eingetragen. In dieser Tabelle ist ebenfalls der Wasserverbrauch verzeichnet.

Tabelle 4

Futter- und Wasserverbrauch adulter Stachelmäuse bei Neutraltemperatur.
Anzahl Tiere (); Mittelwerte ± s.

		Normal	fettleibig nicht diabetisch	nicht ketotisch diabetisch	ketotisch diabetisch
	Körpergewicht in g	56,3 ± 3,5 (5)	78,0 ± 2,0 (5)	75,2 ± 3,4 (5)	41,5 ± 2,0 (3)
Futterverbrauch Cal/kg $^{3/4}$. 24h	Sonnenblumenkerne	44,6 ± 3,0	55,5 ± 4,4	70,0 ± 4,1	98,4 ± 4,9
	Mais, Weizen Haferflocken	53,0 ± 4,6	51,0 ± 4,0	53,7 ± 3,0	55,0 ± 6,0
	Total	97,6 ± 7,6	106,5 ± 8,4	123,7 ± 7,1	153,4 ± 10,0
Wasserverbrauch in ml/50 g KG . 24 h		3,9 ± 0,7	4,3 ± 1,0	9,9 ± 2,2	18,0 ± 3,5

3.8.1. *Gesamtenergieaufnahme*

Im Vergleich zu normalen Stachelmäusen zeigten fette Versuchstiere keine signifikanten Veränderungen der Gesamtenergieaufnahme. Dagegen nahmen nicht-ketotisch-diabetische Stachelmäuse 27%mehr, ketotisch-diabetische Stachelmäuse 57% mehr Kalorien auf.

3.8.2. *Futterwahl*

Aus dem Futtergemisch frassen alle 4 Gruppen gleichviel kohlehydrathaltiges Futter (Mais, Weizen und Haferflocken). Hingegen bezogen gegenüber normalen Stachelmäusen fettleibige Tiere 24%, nicht ketotisch-diabetische 57% und ketotisch-diabetische Versuchstiere 121% mehr Energie aus den fetthaltigen Sonnenblumenkernen.

3.8.3. *Wasserverbrauch*

In Tab. 4 sind ebenfalls die auf 50 g Körpergewicht und 24 h bezogenen Trinkmengen eingetragen. Fettleibige Stachelmäuse zeigten im Vergleich zu normalen Tieren keinen signifikant verschiedenen Wasserverbrauch. Nicht-ketotisch-diabetische Versuchstiere verbrauchten hingegen 154%, ketotisch-diabetische Stachelmäuse sogar 361% mehr Wasser als die normalen Tiere.

3.9. Einfluss der Stoffwechsellage auf den Energieverbrauch adulter Stachelmäuse

3.9.1. *Bestimmung der Neutraltemperatur*

Zu diesem Versuch wurden normale, nüchterne, männliche Stachelmäuse verwendet. Die Stoffwechselmessungen wurden bei 5 verschiedenen Temperaturstufen durchgeführt. Zur Angewöhnung an die jeweilige Messtemperatur wurden die Versuchstiere über Nacht in Einzelkäfigen im Thermostaten gehalten.

Die Stoffwechselintensität (Wärmebildung in Cal/kg $^{3/4}$. 24 h) ist als Funktion der Umgebungstemperatur in Abb. 6 dargestellt. In Tab. 5 sind die Werte des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlendioxydbildung eingetragen.

Wie aus Abb. 6 und Tab. 5 hervorgeht, kann als Neutraltemperatur (= Minimum der Stoffwechselintensität) der normalen, nüchternen, männlichen Stachelmaus 30,8 $\pm$ 0,2°C angenommen werden.

3.9.2. *Ruheumsatz bei satten Stachelmäusen*

Die Messungen zur Bestimmung des Ruheumsatzes wurden an normalen und fettleibigen, sowie an nicht ketotisch- und ketotisch-diabetischen Stachel-

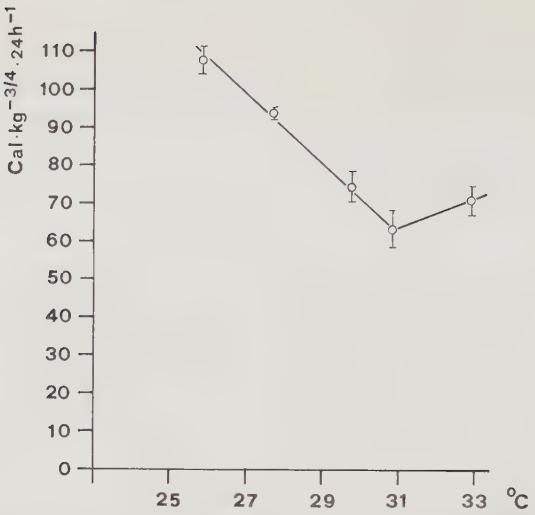


Abb. 6.

Änderung der Stoffwechselintensität, nüchterner, männlicher, stoffwechselgesunder Stachelmäuse bei variierter Umgebungstemperatur.

Tabelle 5

Bestimmung der Neutraltemperatur bei nüchternen, männlichen, stoffwechselgesunden Stachelmäusen.

QO_2 und QCO_2 in cm^3 (NTP)/10 min. $kg^{3/4}$.
Anzahl Tiere (); Mittelwerte ± s.

Umgebungstemperatur in °C	25,8 ± 0,2	27,7 ± 0,3	29,8 ± 0,2	30,8 ± 0,2	32,9 ± 0,2
Körpergewicht in g	54,4 ± 1,3 (4)	56,2 ± 0,6 (6)	55,0 ± 3,5 (6)	54,5 ± 1,2 (5)	55,4 ± 3,0 (5)
Q O_2	161,2 ± 6,0	140,3 ± 2,3	110,4 ± 5,9	93,6 ± 7,2	104,5 ± 9,1
Q CO_2	107,1 ± 1,2	96,7 ± 1,1	76,3 ± 5,3	65,5 ± 3,5	68,1 ± 7,5
RQ	0,665 ± 0,031	0,685 ± 0,013	0,692 ± 0,042	0,720 ± 0,016	0,654 ± 0,041
Cal/$kg^{3/4}$. 24h	107,5 ± 3,8	93,8 ± 1,6	74,3 ± 4,0	63,2 ± 4,7	70,5 ± 4,1

mäusen bei Neutraltemperatur vorgenommen. Die Versuchstiere wurden analog der in Kap. 3.9.1. angegebenen Weise an die Umgebungstemperatur gewöhnt. Die Messergebnisse für den Sauerstoffverbrauch und die Kohlendioxydbildung (cm^3/$kg^{3/4}$. 10 min.) sind in Tab. 6 eingetragen. Aus der Tabelle ist ebenfalls die daraus errechnete Wärmebildung (Cal/$kg^{3/4}$. 24 h) abzulesen.

Tabelle 6

Ruheumsatz satter, adulter Stachelmäuse, bei Neutraltemperatur.
QO_2 und QCO_2 in cm^3 (NTP)/10 min. $kg^{3/4}$.
Anzahl Tiere (); Mittelwerte ± s.

	Normal	fettleibig nicht diabetisch	nicht ketotisch diabetisch	ketotisch diabetisch
Körpergewicht in g	59,9 ± 0,4 (10)	83,0 ± 9,7 (8)	73,0 ± 5,6 (6)	43,0 ± 2,7 (4)
Q O_2	117,7 ± 5,0	119,9 ± 8,8	131,7 ± 6,3	171,3 ± 1,7
Q CO_2	84,9 ± 3,4	85,3 ± 6,0	85,5 ± 3,3	106,9 ± 2,3
RQ	0,722 ± 0,028	0,708 ± 0,018	0,653 ± 0,014	0,637 ± 0,017
Cal/$kg^{3/4}$. 24h	79,6 ± 3,2	80,7 ± 3,9	87,5 ± 4,0	114,0 ± 1,5

Im Vergleich zu normalen Stachelmäusen zeigten fette-nicht-diabetische Versuchstiere keine signifikant verschiedenen Werte des Sauerstoffverbrauchs, des abgegebenen Kohlendioxyds und damit der Wärmebildung. Bei nicht-ketotisch-diabetischen Stachelmäusen war der Sauerstoffverbrauch signifikant um 12% erhöht, bei gleichzeitig vermindertem respiratorischen Quotienten (RQ). Die errechnete Wärmebildung lag ebenfalls signifikant um 11% höher als bei den Kontrollen. Bei ketotisch-diabetischen Versuchstieren waren im Vergleich zu normalen Stachelmäusen der Sauerstoffverbrauch um 46%, die Kohlendioxydbildung um 25% und die Wärmebildung um 43% erhöht. Der RQ war gegenüber den nicht-ketotisch-diabetischen Tieren noch stärker, auf 0,637 vermindert.

3.9.3. *Ruheumsatz bei nüchternen Stachelmäusen*

Die Untersuchungen wurden wie in Kap. 3.9.2. aber an nüchternen Tieren durchgeführt. Die Ergebnisse der Stoffwechselmessungen sind in Tab. 7 eingetragen.

Die Werte des Sauerstoffverbrauchs, des abgeatmeten Kohlendioxyds und der Wärmebildung lagen bei den nüchternen Versuchstieren allgemein signifikant niedriger als bei den satten Tieren.

Gegenüber normalen Stachelmäusen wiesen sowohl fettleibige als auch nicht-ketotisch-diabetische Versuchstiere keine wesentlich verschiedenen Werte auf. Einzig bei ketotisch-diabetischen Stachelmäusen waren im Vergleich zu normalen Tieren der Sauerstoffverbrauch signifikant um 15%, die Kohlendioxydbildung

Tabelle 7

Ruheumsatz nüchterner, adulter Stachelmäuse bei Neutraltemperatur.
QO_2 und QCO_2 in cm^3 (NTP)/10 min. $kg^{3/4}$.
Anzahl Tiere (); Mittelwerte ± s.

	Normal	fettleibig nicht diabetisch	nicht ketotisch diabetisch	ketotisch diabetisch
Körpergewicht in g	58,4 ± 3,9	75,7 ± 8,9	72,4 ± 3,5	40,0 ± 1,0
Q O_2	99,8 ± 3,0	104,2 ± 4,3	101,6 ± 7,7	115,3 ± 11,6
Q CO_2	69,7 ± 3,3	69,8 ± 3,2	69,1 ± 5,5	77,1 ± 8,7
RQ	0,702 ± 0,041	0,688 ± 0,011	0,677 ± 0,034	0,669 ± 0,135
Cal/kg $^{3/4}$. 24h	66,5 ± 1,7	69,4 ± 2,7	67,6 ± 5,1	76,7 ± 7,7

um 11% und die Wärmebildung signifikant um 15% erhöht. Der respiratorische Quotient (RQ) erwies sich als nicht signifikant verschieden von dem der normalen Stachelmäuse, doch war die Bestimmung bei den ketotischen Tieren mit einer grossen Streuung behaftet.

3.10. Diskussion

Die in den Kapiteln 3.8 und 3.9 dargestellten Beobachtungen betreffen die Energieaufnahme und den Energieverbrauch, also die Energiebilanz, sowie die Futterwahl und den Wasserbedarf.

Unsere Versuche zur Bestimmung der Energieaufnahme haben ergeben, dass die fetten, nicht-diabetischen Stachelmäuse gleich viel Futterenergie aufnehmen wie die normalgewichtigen Kontrollen. Hingegen haben die fetten, nicht-ketotisch-diabetischen Stachelmäuse, und noch stärker die ketotisch-diabetischen Tiere eine erhöhte Energieaufnahme gezeigt. Diese vermehrte Nahrungsaufnahme ist teilweise aus den durch die Stoffwechselstörung bedingten, vermehrten Energieverlusten (Harnzucker und Ketokörperausscheidung) zu erklären. Zucker- und Ketokörperausscheidung wurden bei unseren Untersuchungen jedoch nur qualitativ erfasst, so dass diese Verluste nicht für Bilanzstudien verwendet werden können. Vergleichsdaten über die Futteraufnahme bei Diabetes mellitus, sowie über die Grösse der Energieverluste im Harn von anderen Tierarten, sind uns nicht bekannt. Es kann jedoch festgestellt werden, dass auch beim diabetischen Menschen im Vergleich zum gesunden, häufig eine erhöhte, spontane Nahrungsaufnahme beobachtet wird (Mayer, 1955).

Der Energieverbrauch wurde zwar wie die Energieaufnahme bei Neutraltemperatur gemessen, doch mussten aus technischen Gründen die Messungen des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlendioxydbildung auf Ruhephasen beschränkt bleiben. Die auf 24 h berechnete Energiefreisetzung ergibt somit Werte, die sicher niedriger sind, als die für durchschnittlich aktive Tiere. Für die stoffwechselgesunden, nüchternen Stachelmäuse wurde ein Ruhewert von 66,5 ± 1,7 Cal/kg$^{\frac{3}{4}}$. 24 h erhalten, der gut mit dem idealen Warmblüter-Wert (70 Cal/kg$^{\frac{3}{4}}$. 24 h) übereinstimmt: Dies bedeutet, dass sich die Stachelmäuse wie Standard-Warmblüter (Kleiber, 1967) verhalten, und damit die an ihnen erhobenen Stoffwechselbefunde vergleichbar sind mit Befunden an anderen Tierarten. Der Stoffwechsel fettleibig-nicht-diabetischer und nicht-ketotisch-diabetischer Tiere unterschied sich im nüchternen Zustand nicht wesentlich von den Kontrollen. Der respiratorische Quotient (RQ) dieser Tiere betrug wie bei den Kontrollen ca. 0,7, ein Wert, der für Fettverbrennung charakteristisch ist (Leuthardt, 1961; Kleiber, 1967). Die nüchternen, ketotisch-diabetischen Stachelmäuse zeigten einen im Mittel um ca. 15% erhöhten Ruheumsatz, begleitet von einem mit grosser Streuung behafteten, relativ niedrigen RQ (0,669 ± 0,135). RQ-Werte unter 0,7 sind charakteristisch für die Bildung von Kohlehydrat aus Fett (Kleiber, 1967), doch ist eine solche RQ-Interpretation bei ketotischer Stoffwechsellage sicher zu einfach: Es kann angenommen werden, dass unsere abmagernden ketotisch-diabetischen Tiere einerseits Azeton oxydieren (RQ = 0,6), anderseits Azeton aus Körpereiweiss (RQ = 0,8) und aus Fett (RQ = 0,71) produzieren. Berücksichtigt man noch, dass sich die Alkalireserve dieser Versuchstiere während der Messungen wegen der instabilen Stoffwechsellage verändern konnte (Leuthardt, 1961; Oldershausen, 1966), dann ist zu folgern, dass für diese Tiergruppe eher die festgestellte Streuung der RQ-Werte charakteristisch ist als der erhobene Mittelwert.

Bei den satten Tieren wurden, wie erwartet, höhere Ruheumsätze gemessen als bei den nüchternen Stachelmäusen. Dieser Futtereffekt war bei den nicht-ketotisch-diabetischen, sowie bei den ketotisch-diabetischen Tieren deutlich grösser als bei den normalen und bei den fettleibig-nicht-diabetischen Gruppen. Ein gleicher Effekt ist auch für fettleibig-diabetische NZO-Mäuse (Subrahmanyam, 1960) beschrieben worden. Bemerkenswert ist, dass der für diese NZO-Mäuse bei 24°C gemessene Energieumsatz gleich gross ist, wie der für fettleibig-diabetische Stachelmäuse bei dieser Temperatur errechenbare Energieumsatz. Eine Interpretation des unterschiedlichen, wärmesteigernden Effektes der Nahrung, der sogenannten spezifisch-dynamischen Wirkung Rubner's, kann nicht durchgeführt werden, da die Experimente nicht auf dieses Ziel ausgerichtet waren (zur allgemeinen Diskussion dieses Effektes, vergl. Kleiber (1967)); die Ruheumsätze satter Stachelmäuse wurden gemessen, um einen Vergleich zwischen Energieaufnahme und Energieverbrauch machen zu können: Die Werte für die Energieauf-

nahme liegen erwartungsgemäss bei allen 4 Tiergruppen höher als der Ruheumsatz dieser Tiere. Ein Teil dieser Differenz ist darauf zurückzuführen, dass der Ruheumsatz für die Beurteilung des Energieverbrauchs durchschnittlich aktiver Tiere zwangsläufig zu niedrige Werte liefert; die Versuche lassen aber keine Schätzung der Fehlergrösse zu. Aufgrund von Verhaltensbeobachtungen kann angenommen werden, dass normale, fettleibige und nicht-ketotisch-diabetische Stachelmäuse ähnliche zusätzliche Energiemengen für die körperlichen Aktivitäten benötigen. Von der aufgenommenen Energiemenge ausgehend, kann man feststellen, dass die fettleibigen Stachelmäuse nur geringfügig, die nicht-ketotisch-diabetischen und die ketotischen Tiere jedoch wesentlich mehr Futter aufnahmen, als vom Energieverbrauch her zu erwarten ist. Aus dem Vergleich dieser Daten zeigt sich, dass nur die beiden Tiergruppen, welche Zucker und Ketokörper im Harn verlieren, den zusätzlichen Energieverlust durch eine erhöhte Futteraufnahme ausgleichen.

Neben diesen rein quantitativen Unterschieden in der Futteraufnahme haben die Versuche auch Hinweise gegeben, dass die Futterwahl der 4 Gruppen nicht gleich ist: Die normalen Stachelmäuse deckten rund 46% ihres Energiebedarfs mit Sonnenblumenkernen, die fettleibigen Tiere jedoch 52% mit dieser fettreichen Nahrung. Bei den nicht ketotisch-diabetischen Versuchstieren lieferten die Sonnenblumenkerne 57% und bei den ketotisch-diabetischen Stachelmäusen 64% des Energiebedarfs. Der im Vergleich zu den Normaltieren um 24% erhöhte Fettanteil im selbstgewählten Futter der fettleibigen Stachelmäuse liegt in der ähnlichen Grössenordnung wie dies Larsson (1967) für fettleibige Swiss-CBA- und NMRI-Mäuse beschrieb; diese Tiere nahmen 16% mehr Energie in Form von Margarine auf als ihre normalgewichtigen Kontrollen. Experimente über die Futterwahl bei diabetischen Mäusen liegen an Tieren der „obob"-Rasse von Mayer (1951) vor. Der Autor konnte zeigen, dass fette, hyperglykämische Versuchstiere im Vergleich zu normalgewichtigen Kontrollen 23% mehr Energie aus fetthaltigem Futter (Margarine) aufnehmen. Dieses Resultat liegt allerdings wesentlich unter dem bei unseren diabetischen Stachelmäusen gefundenen Wert: Im Vergleich zu normalen Tieren zeigten die nicht-ketotisch-diabetischen Stachelmäuse eine um 57% erhöhte Energieaufnahme aus fetthaltigen Sonnenblumenkernen. Bei ketotischen Tieren betrug der im selbstgewählten Futter bezogene Fettanteil sogar 121% mehr als bei den normalen Kontrollen. Vergleichsdaten über die Futterwahl bei anderen Tierarten mit ketotischer Stoffwechsellage konnten jedoch nicht gefunden werden.

Bei der Trinkwasserversorgung der Stachelmauskolonie war frühzeitig aufgefallen, dass die diabetischen Tiere mehr Wasser tranken als die normalen Stachelmäuse. Die Resultate der in Kap. 3.8.3 dargestellten Versuche ergaben, dass die fettleibigen Tiere nur dann einen vermehrten Wasserverbrauch aufweisen, wenn sie gleichzeitig Zucker im Harn ausscheiden; es ist also anzunehmen, dass,

ähnlich wie beim diabetischen Menschen, der vermehrte Wasserkonsum durch die osmotische Zuckerdiurese ausgelöst ist. Für diese Interpretation spricht auch der noch grössere Wasserverbrauch der ketotisch-diabetischen Stachelmäuse. In diesem Sinn sind auch die in der Literatur zu findenden Beobachtungen über ehöhten Wasserbedarf bei diabetischen Mäusen (BIELSCHOWSKY, 1956; LARSSON, 1957) zu erklären.

4. ABSCHLIESSENDE DISKUSSION

Die vorliegenden Untersuchungen wurden, wie bereits in der Einleitung erwähnt, motiviert durch die Beobachtung von Fettleibigkeit und Diabetes mellitus bei einer Genfer Tochterkolonie (GONET, 1965) der Basler Stachelmauszucht. Als wohl wichtigster Befund ist die Tatsache anzusehen, dass allein durch die Zugabe von trinkbarem Wasser ein Teil der Versuchstiere mit der bisherigen Diät über das übliche Mass an Körpergewicht zunehmen und einzelne diabetische Stoffwechselstörungen aufweisen. Als ebenfalls an dieser Entwicklung beteiligter Diätanteil wurden die Sonnenblumenkerne erkannt.

Die Stoffwechseländerungen, die bei fettreicher Ernährung mit verfügbarem Trinkwasser auftreten, lassen sich in 4 Gruppen aufteilen. 1. normal, 2. fettleibig, 3. nicht-ketotisch-diabetisch, 4. ketotisch-diabetisch. Die Gruppen 2 — 4 stellen aber nicht voneinander isolierte Zustände dar, sondern sie sind eher als Phasen einer möglichen Stoffwechselentwicklung vom normalen Zustand zur terminalen Stoffwechselkrankheit zu verstehen. Diese Auffassung drängt sich aufgrund der mehrmonatigen Diätversuche und der Stoffwechseluntersuchungen auf. Sie wird unterstützt durch die Ergebnisse der Genfer Untersuchungen (RENOLD, 1968; JUNOD, 1968). Diese Autoren konnten zudem feststellen, dass bei nicht-ketotisch-diabetischen Stachelmäusen die Werte des Seruminsulinspiegels und des Pankreasinsulingehaltes in der gleichen Grössenordnung — in einigen Fällen sogar höher („Intermittierende Zuckerausscheider") — wie die der stoffwechselgesunden Tiere liegen. Aufgrund dieser Beobachtungen schlossen die Autoren, dass bei nicht-ketotisch-diabetischen Stachelmäusen eine Insulinresistenz vorliegen muss.

Die Stoffwechselstörung unserer Stachelmäuse dürfte am ehesten mit der Entwicklung des Diabetes mellitus beim adulten Menschen verglichen werden. Hier haben eingehende Untersuchungen gezeigt, dass diese Fälle eine Insulinresistenz aufweisen, wobei die Stoffwechselstörung zuerst noch reversibel ist (DAWEKE, 1964; OLDERSHAUSEN, 1966; GORDON, 1962; RANDLE, 1963), wie dies auch bei der Stachelmaus der Fall ist.

Für zukünftige Experimente an diesem Modell sind hauptsächlich zwei Fragen von grossem Interesse: „Durch welchen Mechanismus löst das Trinkwasser die Entwicklung der Stoffwechselstörung aus? " und „Ist die durch die Genfer Untersuchungen nachgewiesene Insulinresistenz sekundär oder primar? "

Zusammenfassung

1. Adulte Stachelmäuse zeigen mit frei greifbarem, kohlehydrat- und fettreichem Mischfutter sowie Karotten ohne Trinkwasserangebot keine Gewichtsveränderung, mit zusätzlichem Trinkwasser ohne Karotten jedoch eine deutliche Gewichtszunahme.

2. Fütterung mit kohlehydratreichen Komponenten (Mais, Weizen, Haferflocken) einzeln oder zusammen — bei gleichzeitigem Trinkwasserangebot — hat bei adulten Stachelmäusen eine Gewichtsabnahme zur Folge. Werden hingegen diese Futterkomponenten gesamthaft mit fetthaltigen Sonnenblumenkernen verfüttert, kann ein Gewichtsanstieg beobachtet werden.

3. Wachsende Stachelmäuse zeigen mit frei greifbarem, fettreichem Mischfutter und Trinkwasser eine durchschnittlich stärkere Gewichtszunahme als solche Tiere, denen die gleiche Diät ohne Trinkwasser zur Verfügung gestellt wird.

   Erste diabetische Stoffwechselstörungen sind in der Trinkwassergruppe nach 1-monatiger Versuchsdauer im Alter von 8 Wochen nachweisbar.

4. Aufgrund unserer Stoffwechseluntersuchungen können bei fettreicher Ernährung und Trinkwasserverabreichung folgende Stachelmausgruppen beobachtet werden: 1. normal, 2. fettleibig, 3. nicht-ketotisch-diabetisch, 4. ketotisch-diabetisch.

5. Diabetes mellitus tritt bei schweren Stachelmäusen häufiger auf als bei leichteren Versuchstieren.

6. Blutzuckermessungen zeigen, dass nicht-ketotisch-diabetische Stachelmäuse eine reversible, ketotisch-diabetische Versuchstiere hingegen eine irreversible Stoffwechselstörung aufweisen.

7. Messungen der Rest-Stickstoff- und Ammoniakausscheidung im Harn, sowie die daraus errechneten, umgesetzten Eiweissmengen, zeigen nur für ketotisch-diabetische Tiere erhöhte Werte.

8. Nicht-ketotisch-diabetische Stachelmäuse weisen im Vergleich zu Normaltieren einen höheren Futter- und Wasserverbrauch auf. Bei ketotischen Tieren liegen diese Werte noch höher als bei nicht-ketotisch-diabetischen Stachelmäusen. Bezüglich Futterwahl kann ein unterschiedliches Verhalten festgestellt werden.

   Während aus kohlehydratreichem Mischfutter (Mais, Weizen, Haferflocken) sämtliche Tiere gleiche Mengen fressen, kann bei fettleibigen Stachelmäusen eine Bevorzugung der fetthaltigen Sonnenblumenkerne beobachtet werden, die bei Diabetikern ausgeprägter ist und mit dem Ausmass der diabetischen Stoffwechselstörung zunimmt.

9. Satte, diabetische Stachelmäuse zeigen gegenüber satten Normaltieren höhere Ruheumsätze; die höchsten Werte weisen die ketotisch-diabetischen Tiere auf.

Bei nüchternen Stachelmäusen können im Vergleich zu satten Tieren allgemein niedrigere Ruheumsätze gemessen werden. Nur bei ketotischen Versuchstieren liegen die Ergebnisse gegenüber Normaltieren signifikant höher.

Résumé

1. Des *Acomys* adultes nourris à volonté d'un mélange de graisses et d'hydrates de carbone et de carottes, mais sans eau à boire, n'augmentent pas de poids. Avec de l'eau à disposition mais sans carottes, leur poids augmente distinctement.

2. Les aliments riches en hydrates de carbone (maïs, blé, flocons d'avoine), donnés ensemble ou séparément, en même temps que de l'eau, entraînent une diminution de poids chez les adultes. Si on y ajoute des graines de tournesol, riches en graisses, on observe une augmentation de poids.

3. Les *Acomys* en croissance augmentent de poids plus rapidement en moyenne si ils reçoivent de l'eau avec une même alimentation mélangée, riche en graisse que si ils n'en reçoivent point.

Les premiers troubles diabétiques du métabolisme peuvent être observés, dans le groupe recevant de l'eau, après un mois de durée d'expérience, à l'âge de huit semaines.

4. Nos études de métabolisme permettent de distinguer quatre groupes parmi les *Acomys* recevant une nourriture riche en graisse et de l'eau: 1. normaux, 2. adipeux, 3. diabétiques sans cétone, 4. diabétiques cétonuriques.

5. Le diabetes mellits apparaît plus souvent chez les individus de poids élevé que chez les plus léger.

6. Les mesures de glucose dans le sang montrent que la perturbation du métabolisme est réversible chez les individus atteints de diabète sans cétone, et irréversible chez ceux qui présentent du diabète cétonurique.

7. Les quantités de protéines métabolisées, calculées d'après les mesures de l'azote résiduel et de l'ammoniaque éliminés par l'urine, ne montrent une augmentation que chez les individus à diabète cétonique.

8. Les diabétiques sans cétone montrent une consommation de nourriture plus élevée que les normaux, et elle est encore plus élevée chez les diabétiques avec cétone.

Il existe des différences dans le choix de la nourriture: alors que tous les animaux consomment des quantités égales d'hydrocarbures, les individus adipeux montrent une prédilection pour les graines de tournesol, riches en graisses, et cette prédilection est accentuée chez les diabétiques, en fonction des troubles du métabolisme.

9. Les *Acomys* diabétiques, rassasiés, présentent des métabolismes de base plus élevés que les normaux. Les plus hautes valeurs se trouvent chez les diabétiques cétoniques.

Chez les individus à jeûn, le métabolisme de base est en général plus bas que chez les rassasiés. Seuls les diabétiques cétoniques présentent des valeurs significativement plus élevées que les normaux.

Summary

1. Adult *Acomys* fed freely on a mixture of fats and carbon hydrates with carrots added, but without drinking water, show no increase in weight. With water at their disposal, but without carrots, their weight increases significantly.

2. Foods rich in carbohydrates (corn, wheat, oat flakes), whether given together or separately, together with water, induce a loss of eight in the adulte. If fat-rich sunflower seeds are added, a gain in weight results.

3. Growing *Acomys* put on weight faster, in the average, if they receive water with the same fat-rich food mixture, than if they do not.

The first diabetic disturbances of the metabolism can be detected after one month of experimentation, at the age of 8 weeks.

4. Studies of metabolism show four groups among the animals receiving a fat-rich diet and water: 1. normals, 2. fat, 3. diabetic without cetone, 4. cetonic-diabetic.

5. Diabetes mellitus appears mor often in heavy-bodied animals than in lighter ones.

6. Measurements of sugar in the blood show that the metabolic disturbance is reversible in cases of diabetes without cetone and irreversible in cases of cetonic diabetes.

7. The amount of proteins, as computed from measurements of residual nitrogen and ammonia in urine, show an increase only in animals with cetonic diabetes.

8. Food consumption is higher in individuals with non-cetonic diabetes than in normal ones, and is even higher in those with cetonic diabetes.

Differences can be shown in the choice of food: whereas all animals consume equal quantities of carbohydrates, fat individuals show a preference for fat-rich sunflower seeds and this preference is more marked in diabetics, in proportion with their metabolic disturbances.

9. When fed, diabetic *Acomys* show higher basal metabolic rates than normal individuals. Cetonic diabetics show the highest values.

Basal metabolic rates are generally lower in fasting individuals than in sated ones. Only the cetonic diabetics show significantly higher values than the normals.

LITERATURVERZEICHNIS

ADKINS, J. S., J. M. WERTZ and R. H. BOFFMANN. 1967. *Influence of addition of water or "nonessential" nitrogen on growth of rats fed low levels of essential L-amino acids.* Proc. Soc. exp. Biol. Med. 126: 500-504.

BARBORIAK, J. J., W. A. KRAHL, G. R. COWGILL and A. D. WHEDON. 1957. *Influence of high-fat diets on growth and development of obesity in the albino rat.* J. Nutrition 64: 241-249.

BERTHELOT, M. P. E. 1859. *Rep. chim. appl.* 1: 284.

BIELSCHOWSKY, M. and F. BIELSCHOWSKY. 1953. *A new strain of mice with hereditary obesity.* Proc. Univ. Otago Med. Sch. 31: 29-31.

— 1956. *The New Zealand strain obese mice.* Aust. J. exp. Biol. 34: 181-198.

CHRISTOPH, J. Y., DAGENAIS and J. MAYER. 1959. *Increased circulating insulin-like activity in obese hyperglycaemic mice.* Nature (Lond.) 184: 61.

— 1965. *Le syndrome récessif obésité-hyperglycémie de la souris. Ses relations possibles avec le diabète gras humain.* Bull. Acad. Med. Belg. 5: 309-390.

CIZEK, L. J. 1959. *Long term observation on relationship between food and water ingestion.* Am. J. Physiol. 197: 342-346.

CUÉNOT, L. 1905. *Les races pures et leurs combinaisons chez les souris.* Arch. Zool. exp. 3: 123-232.

DAWEKE, H.H., VAN LANDEGHEN, W. WINKELMANN und I. BACH. 1964. *Der Einfluss der Adipositas auf die insulinähnliche Aktivität und physiologische Insulinreserve beim Altersdiabetes.* Klin. W'schr.: 190-196.

DOCUMENTA GEIGY. 1960. *Wissenschaftliche Tabellen.* Basel.

DRYDEN, L. P., J. P. FOLEY, P. F. GLEIS and A. HARTMANN. 1956. *Experiments on the comparative nutritive value of butter and vegetable fats.* J. Nutrition 58: 189.

FENTON, P. F. and M. T. DOWLING. 1953. *Studies on obesity. 1. Nutritional obesity in mice.* J. Nutrition 49: 319-329.

— 1956. *Growth on fat deposition in the mouse. A definition of obesity.* Am. J. Physiol. 184: 52-54.

GLEASON, R. E., V. LAURIS and J. S. SOELDNER. 1967. *Studies on experimental diabetes in the Wellesley Hybrid mouse.* Diabetologia 3: 175-178.

GONET, A. E., W. STAUFFACHER, R. PICTET and A. E. RENOLD. 1965. *Obesity and diabetes mellitus with striking congenital hyperplasia of the islets of Langerhans in spiny mice (Acomys cahirinus).* Diabetologia 1: 162-171.

Gonet, A. E., J. Mougin and A. E. Renold. 1965. *Hyperplasia and hypertrophy of the islets of Langerhans, obesity and diabetes mellitus in the mouse Acomys dimidiatus.* Acta Endocrinol. Suppl. 100: 135.

Gordon, E. S. 1962. *Relationship between obesity and diabetes mellitus.* Metabolism 2: 819-832.

Hackel, D. B., K. Schmidt-Nielsen, H. B. Haines and E. Mikat. 1965. *Diabetes mellitus in the sand rat (Psammomys obesus).* Pathologic Studies. Lab. Invest. 14: 200-207.

— L. Frohmann, E. Mikat, H. E. Lebovitz, K. Schmidt-Nielsen and T. D. Kinney. 1966. *Effect of diet on the glucose tolerance and plasma insulin levels of the sand rat (Psammomys obesus).* Diabetes 15: 105-114.

— E. Mikat, H. E. Lebovitz, K. Schmidt-Nielsen, E. S. Horton and T. D. Kinney. 1967. *The sand rat (Psammomys obesus) as an experimental animal in studies of diabetes mellitus.* Diabetologia 3: 130-134.

Haines, H., D. B. Hackel and K. Schmidt-Nielsen. 1965. *Experimental diabetes mellitus induced by diet in the sand rat.* Am. J. Physiol. 208: 297-300.

Harper, A. E. and H. E. Spivey. 1958. *Relationship between food intake and osmotic effect of dietary carbohydrate.* Am. J. Physiol. 193: 483-487.

Hefti, F. und E. Flückiger. 1967. *Obesitas und diabetes mellitus bei Acomys cahirinus.* Rev. suisse Zool. 74: 562-566.

Hellerström, C. and B. Hellmann. 1963. *The islets of Langerhans in yellow obese mice.* Metabolism 12: 527.

Hoffmann, W. S. 1947. *Photelometric Clinical Chemistry.* New York, William Morrow.

Ingle, D. J. 1967. *Effects of insulin on excretion of nitrogen in normal, depancreatized and steroid-diabetic rats.* Diabetes 16: 18-20.

Junod, A., J. Letarte, A. E. Lambert and W. Stauffacher. 1968. *Studies in spiny mice (Acomys cahirininus) : Metabolic state and pancreatic insulin release. Hormon an metabolic research* (in press).

Keane, K. W., C. J. Smutko, C. H. Krieger and A. E. Denton. 1963. *Water addition to purified diets. Effects of water and carbohydrate on protein efficiency ratio in rats.* J. Nutrition 81: 87-90.

Kleiber, M. 1967. *Der Energiehaushalt von Mensch und Haustier.* Hamburg und Berlin, Verlag Paul Parey.

Krahl, M. E. 1957. *Speculations on the action of insulin, with a note on other hypoglycemic agents.* Perspect. Biol. Med. 1: 69-96.

Krook, L., S. Larsson and J. Rooney. 1960. *The interrelationship of diabetes mellitus, obesity and pyometra in the dog.* Am. J. vet. res. 21: 120-124.

Larsson, S. 1957. *Food preferences in obesity caused by goldthioglucose.* Acta physiol. scand. 40: 367-376.

— 1967. *Factors of importance for the etiology of obesity in mice. Chapter IV.* Acta physiol. scand. Suppl. 294: 34-39.

— 1967. *Factors of importance for the etiology of obesity in mice. Chapter VIII.* Acta physiol. scand. Suppl. 294: 66-73.

Leuthardt, F. 1961. *Lehrbuch der physiologischen Chemie.* Berlin, Walter de Gruyter u. Co.

Mayer, J., M. M. Dickie, M. W. Bates and J. J. Vital. 1951. *Free selections of nutrients by hereditarily obese mice.* Science 113: 745-746.

— 1955. *Regulation of energy intake and the body weight. The glucostatic and the lipostatic hypothesis.* Ann. N. Y. Acad. Sci. 63: 15-42.

MAYER, J., M. 1960. *The obese hyperglycemie syndrome of mice as an example of "metabolic" obesity.* Am. J. clin. Nutr. 8: 712-718.

MEIER, H. and G. YERGANIAN. 1959. *Spontaneous hereditary diabetes mellitus in the chinese hamster. (Cricetulus griseus).* Proc. Soc. exp. Biol. Med. 100: 810-815.

MICKELSEN, O., S. TAKAHASI and C. CRAIG. 1955. *Experimental obesity.* J. Nutrition 57: 541-554.

NIETHAMMER, A. und N. TIETZ. 1961. *Samen und Früchte des Handels und der Industrie.* Den Haag, W. Junk.

OLDERSHAUSEN, H. F. 1966. *Lehrbuch der Inneren Medizin.* Stuttgart. Schaffener-Verlag.

RANDLE, P. J. 1963. *The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbance of diabetes mellitus.* Lancet 1: 785-789.

RANHOTRA, G. S. and B. C. JOHNSON. 1965. *Effect of feeding different amino acid diets on growth rate and nitrogen retention of weanling rats.* Proc. Soc. exp. Biol. Med. 118: 1197-1201.

RENOLD, A. E. 1968. *Spontaneous diabetes and/or obesity in laboratory rodents.* Advances Metab. Dis. 3: 49-84.

RICHTERICH, R. 1965. *Klinische Chemie.* Basel (Schweiz)/New York, S. Karger.

ROGERS, Q. R. and A. E. HARPER. 1965. *Amino acid diets and maximal growth in the rat.* J. Nutrition 87: 267-273.

SCHMIDT-NIELSEN, K., H. B. HAINES and D. B. HACKEL. 1964. *Diabetes mellitus in the sand rat induced by standard laboratory diets.* Science 143: 689-690.

SELIGSON, D. and K. HIRAHARA. 1957. *The measurement of ammonia in whole blood erythrocytes, and plasma.* J. Lab. Clin. Med. 49: 962-974.

SNEYD, J. G. T. 1964. *Pancreatic and serum insulin in the New Zealand strain of obese mice.* J. Endocrinol. 28: 163-172.

SUBRAHMANYAM, K. 1960. *Metabolism in the New Zealand strain of obese mice.* Biochem. J. 76: 548-556.

THOMASSON, H. J. 1965. *The biological value of oils and fats I. Growth and food intake on feeding with natural oils and fats.* J. Nutrition 56: 455.

ZUCKER, T. F. and L. M. ZUCKER. 1962. *Hereditary obesity in the rat associated with high serum fat and cholesterol.* Proc. Soc. exp. Biol. Med. 110: 171.